

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :</b> <b>A61K 47/48, 31/57</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/21570</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 20. April 2000 (20.04.00)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/07711 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 13. Oktober 1999 (13.10.99) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 48 303                      14. Oktober 1998 (14.10.98)                      DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> HÖFERT, Peter [DE/DE]; Ordensmeisterstrasse 49A, D-12099 Berlin (DE). BACKENSFELD, Thomas [DE/DE]; Eddastrasse 39A, D-13127 Berlin (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(54) Title:</b> COMBINATION OF GESTAGENS AND SUGARS <b>(54) Bezeichnung:</b> KOMBINATION AUS NORPREGNAN DERIVATEN UND CYCLODEXTRIN <b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to a combination of at least one gestagen and a <math>\beta</math>-cyclodextrin or an <math>\gamma</math>-cyclodextrin or the derivatives of said cyclodextrins obtained by etherification or esterification of the free alcohol functions of cyclodextrin, wherein the gestagen is a bridged 4,17-C<sub>2</sub>-steroid. The gestagen is preferably (21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione. The cyclodextrin is preferably <math>\beta</math>-cyclodextrin. Said combination is used as medicament in the treatment of climacteric complaints and fertility control.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Die Erfindung betrifft eine Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem <math>\beta</math>-Cyclodextrin oder <math>\gamma</math>-Cyclodextrin oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden, wobei dass Gestagen ein 14,17-C<sub>2</sub>-überbrücktes Steroid ist. Bevorzugt ist das Gestagen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion. Bevorzugt ist ein <math>\beta</math>-Cyclodextrin. Die Kombination wird als Arzneimittel zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden und zur Fertilitätskontrolle eingesetzt.</p>		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## KOMBINATION AUS NORPREGNAN DERIVATEN UND CYCLODEXTRIN

Die Erfindung betrifft eine Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem Zucker. Der Zucker stabilisiert das Gestagen dahingehend, daß die Acyloinumlagerung in der Seitenkette an den Atomen C<sub>20</sub> und C<sub>21</sub> sowie oxidative Zersetzung verhindert wird. Weiterhin umfaßt die Erfindung auch die Verwendung der Kombination als Arzneimittel und Verfahren zur Herstellung von Kombinationen.

**Stand der Technik**

Aus der WO 96 / 02277 (Anmeldetag: 10. Juli 1996) sind Komplexe aus steroidalen Sexualhormonen und Cyclodextrin bekannt. Allein der Komplex aus 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol und  $\beta$ -Cyclodextrin wird konkret beschrieben.

In der Publikation WO 96/20209 mit Anmeldetag vom 4. Juli 1996 werden allgemein Gestagene beschrieben. Dabei wird insbesondere auch ein (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion erwähnt. Gestagene werden zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden eingesetzt. Auch läßt sich die Fertilität mit diesen Gestagenen kontrollieren.

Gestagene mit einer  $\alpha$ -Hydroxyketonstruktur in der Seitenkette unterliegen bei Lagerung einer Acyloinumlagerung. Dabei treten sterische Varianten auf. Diese Umlagerung wird durch viele pharmazeutische Hilfsstoffe (z.B. Lactose, Magnesiumstearat) beschleunigt.

Darüber hinaus treten Oxidationsreaktionen in verschiedenen Molekülpositionen auf.

**Aufgabe und Lösung**

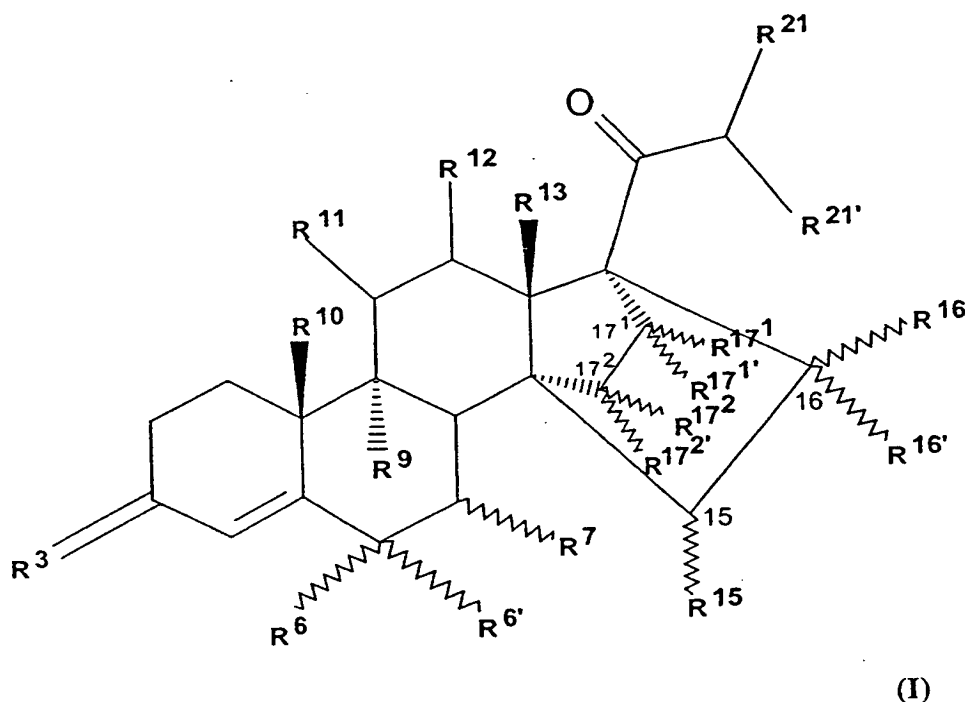
Es stellt sich somit die Aufgabe, Gestagene, insbesondere (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion gegen Zersetzung durch Acyloinumlagerung oder Oxidation zu schützen, ohne die pharmakologische Verträglichkeit und pharmazeutische Bearbeitung negativ zu beeinträchtigen.

Die Aufgabe wird gelöst durch eine Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem  $\beta$  - Cyclodextrin oder  $\gamma$  - Cyclodextrin, oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die

durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden,

wobei die Gestagene 14,17-C<sub>2</sub> - überbrückte Steroide sind, die zur Gruppe der Formel I zählen:

5



(I)

10 worin

R<sup>3</sup> für ein Sauerstoffatom, die Hydroxyiminogruppe oder zwei Wasserstoffatome,

R<sup>6</sup> für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen α- oder β-ständigen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, wobei dann R<sup>6'</sup> und R<sup>7</sup> Wasserstoffatome darstellen, oder aber

15  $R^{6'}$  für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen  $C_1$ - $C_4$ -Alkylrest, wobei dann  $R^{6'}$  und  $R^7$  eine gemeinsame zusätzliche Bindung darstellen,

R<sup>7</sup> für einen α- oder β-ständigen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, wobei dann R<sup>6</sup> und R<sup>6'</sup> Wasserstoffatome darstellen, oder aber

20 R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gemeinsam für eine  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständige Methylengruppe und R<sup>6'</sup> für ein Wasserstoffatom oder

$R^6$  und  $R^{6'}$  gemeinsam für eine Ethylen- oder Methylengruppe und  $R^7$  für ein Wasserstoffatom,

$R^9$  und  $R^{10}$  jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,

$R^{11}$  und  $R^{12}$  jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,

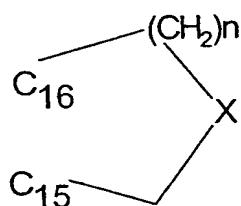
5  $R^{13}$  für eine Methyl- oder Ethylgruppe,

$R^{15}$  für ein Wasserstoffatom oder einen  $C_1$ - $C_3$ -Alkylrest,

$R^{16}$  und  $R^{16'}$  unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, einen  $C_1$ - $C_3$ -Alkylrest oder einen  $C_2$ - $C_4$ -Alkenylrest oder gemeinsam für eine  $C_1$ - $C_3$ -Alkylidengruppe

10  $R^{15}$  und  $R^{16}$  für eine gemeinsame Bindung sowie  $R^{16'}$  für ein Wasserstoffatom oder einen  $C_1$ - $C_3$ -Alkylrest oder

$R^{15}$  und  $R^{16}$  gemeinsam für einen Ring der Teilformel



15

worin  $n = 1$  und  $2$  und  $X$  eine Methylengruppe oder ein Sauerstoffatom bedeuten sowie  $R^{16'}$  für ein Wasserstoffatom,

$R^{171}$  für ein Wasserstoffatom oder einen  $C_1$ - $C_3$ -Alkylrest,

$R^{172}$  für ein Wasserstoffatom, einen  $C_1$ - $C_3$ -Alkylrest oder einen  $C_2$ - $C_4$ -Alkenylrest

20  $R^{171'}$  und  $R^{172'}$  jeweils für ein Wasserstoffatom oder für eine gemeinsame Bindung,

$R^{21}$  für ein Wasserstoffatom oder einen  $C_1$ - $C_3$ -Alkylrest,

$R^{21'}$  für ein Wasserstoffatom, einen  $C_1$ - $C_3$ -Alkylrest oder eine Hydroxygruppe stehen.

25 Die Schlangenlinien  $W/W$  in den allgemeinen Formeln der vorliegenden Erfindung bedeuten, daß der betreffende Substituent sich in der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Position an dem entsprechenden Kohlenstoffatom befinden kann.

Bei den vorstehend als mögliche Substituenten genannten C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylgruppen kann es sich um eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder i-Propyl- und bei den C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen zusätzlich um eine n-Butyl-, i-Butyl- oder tert.-Butylgruppe handeln. Eine Methyl- oder Ethylgruppe ist in allen Fällen bevorzugt.

- 5 Im Falle des C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenylrestes für R<sup>16</sup>, R<sup>16'</sup> und/oder R<sup>172</sup> handelt es sich um einen Vinyl-, Allyl- oder But-3-enylrest; der Vinylrest ist bevorzugt.

### Spezielle Gestagene:

- 10 Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind Kombinationen aus mindestens einem Gestagen und einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin, oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden,

wobei die Gestagene zur Gruppe der Formel I zählen:

- 15 in der

R<sup>3</sup> für ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome, und/oder

R<sup>6</sup> für ein Wasserstoffatom oder für einen α- oder β-ständigen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest,

wenn R<sup>6'</sup> und R<sup>7</sup> Wasserstoffatome darstellen, oder aber

- 20 R<sup>6'</sup> für ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder für einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest,

wenn R<sup>6'</sup> und R<sup>7</sup> eine gemeinsame zusätzliche Bindung darstellen und/oder

R<sup>16</sup> und R<sup>16'</sup> jeweils für ein Wasserstoffatom, jeweils für eine Methylgruppe oder der eine dieser beiden Substituenten für eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder eine Vinylgruppe

- 25 und der andere dieser beiden Substituenten für ein Wasserstoffatom stehen, oder

beide gemeinsam eine C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkenylgruppe bilden

und/oder

R<sup>171</sup> und R<sup>172</sup> unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine

- 30 Methylgruppe

und/oder

R<sup>171'</sup> und R<sup>172'</sup> jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung

und/oder

R<sup>21</sup> für ein Wasserstoffatom oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest sowie R<sup>21'</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe

stehen,

sowie die anderen Substituenten alle die in Formel (I) angegebenen

5 Bedeutungen haben können.

Mehr bevorzugt sind Kombinationen aus mindestens einem Gestagen und einem  $\beta$  - Cyclodextrin oder  $\gamma$  - Cyclodextrin, oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine

10 erhalten werden,

wobei das Gestagen zur Gruppe der folgenden Substanzen zählen:

14,17-Ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

14,17-Ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;

14,17-Ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion

15 14,17-Ethano-19-norpregna-4,6,15-trien-3,20-dion

14,17-Ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;

20 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion

14,17-Ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;

14,17-Ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;

14,17-Ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

25 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dion

21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

30 21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

17<sup>1</sup>-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

17<sup>1</sup>-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion

17<sup>2</sup>-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

17<sup>2</sup>-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

35 15 $\beta$ ,16 $\alpha$ -Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

- 6-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;  
 6-Chlor-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;  
 6 $\alpha$ -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;  
 6,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;  
 5 15 $\beta$ ,16 $\alpha$ -Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
 6-Chlor-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;  
 16 $\alpha$ -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;  
 16 $\alpha$ -Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;  
 16 $\alpha$ -Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;  
 10 16 $\alpha$ ,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion  
 21-Hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
 16 $\alpha$ -Ethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;  
 16 $\alpha$ -Ethenyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;  
 16-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion  
 15 (17<sup>1</sup>R)-17<sup>1</sup>-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
 (17<sup>1</sup>S)-17<sup>1</sup>-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
 (17<sup>1</sup>R)-17<sup>1</sup>-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion  
 (17<sup>1</sup>S)-17<sup>1</sup>-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion  
 (17<sup>2</sup>R)-17<sup>2</sup>-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
 20 (17<sup>2</sup>R)-17<sup>2</sup>-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion  
 (17<sup>2</sup>R)-17<sup>2</sup>-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion  
 (17<sup>2</sup>R)-17<sup>2</sup>,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion  
 (17<sup>2</sup>R)-17<sup>2</sup>,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion  
 (17<sup>2</sup>R)-17<sup>2</sup>,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dion  
 25 16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
 16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion  
 16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion  
 21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;  
 21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;  
 30 21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;  
 21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion  
 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;  
 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;  
 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;



- (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;  
 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;  
 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;  
 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion  
 5 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion  
 14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
 14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion  
 14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion  
 14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion  
 10 21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
 21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion  
 21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion  
 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
 15 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-en-3,20-dion  
 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-en-3,20-dion  
 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-en-3,20-dion  
 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-en-3,20-dion

20

### Wirksamkeit der Kombination:

Nach oraler Gabe bildet sich am gastrointestinalen Resorptions - Ort aus dem Komplex aus Gestagen und Zuckerderivat ein Gleichgewicht zwischen dem nicht -  
 dissoziierten Komplex und den Einzelkomponenten. Dabei wird durch Verdrängung  
 25 des Gestagens aus dem komplexierenden Zuckerderivat der freie Wirkstoff schnell  
 freigesetzt und gelangt zur Resorption. Das Zuckerderivat hingegen wird nicht  
 resorbiert und unverändert über den Darm ausgeschieden. Die pharmakologische  
 Wirkung des Gestagens ist in WO096/20209 beschrieben.

Im Gestagenrezeptor - Bindungstest auf gestagene Wirkung unter Verwendung von  
 30 Cytosol aus Kaninchenuterushomogenat und von  $^3\text{H}$ -Progesteron als Bezugssubstanz  
 zeigen das Gestagen eine sehr starke Affinität zum Gestagenrezeptor. Im  
 Schwangerschaftserhaltungstest an der Ratte zeigen die Gestagene der allgemeinen  
 Formel (I) eine sehr hohe gestagene Wirksamkeit.

Zusätzlich zur sehr hohen gestagene Wirksamkeit im Schwangerschaftserhaltungstest zeigen die Gestagene der allgemeinen Formel I im Gegensatz zur bereits bekannten Verbindung 14,17-Ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion aber größtenteils auch nach oraler Gabe eine gute gestagene Wirkung.

5 Aufgrund ihrer hohen gestagene Wirksamkeit können die Gestagene der allgemeinen Formel (I) beispielsweise allein oder in Kombination mit Estrogenen in Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden. Aber auch alle anderen heutzutage für Gestagene bekannten Verwendungsmöglichkeiten stehen dem neuen Komplex offen.

10 Die Dosierung der erfindungsgemäßen Komplexen in Kontrazeptionspräparaten soll vorzugsweise 0,01 bis 2 mg, berechnet als freies Gestagen pro Tag betragen. Geeignete Dosierungen können routinemäßig bestimmt werden, zum Beispiel durch Bestimmung der Bioäquivalenz gegenüber einem bekannten Gestagen für eine bestimmte Verwendung, beispielsweise eine Menge, die bioäquivalent zu 0,030 bis  
15 0,150 mg Levonorgestrel für die Kontrazeption ist. Diese Eichung gilt auch für die weiteren Angaben der Dosierungen zu den Gestagenen.

Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden in Kontrazeptionspräparaten vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis  
20 wird vorzugsweise einmalig verabfolgt. Neben der oralen ist z.B. auch eine transdermale Verabreichung möglich.

Als Estrogene kommen vorzugsweise synthetische Estrogene wie Ethinylestradiol, 14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol (WO 88/01275) oder  
25 14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triol (WO 91/08219) in Betracht. Das Estrogen wird in einer Menge verabfolgt, die der von 0,01 bis 0,05 mg Ethinylestradiol entspricht.

Die neuen Kombination aus mindestens einem Gestagen der Formel I und aus einem  $\beta$   
30 – Cyclodextrin oder  $\gamma$  - Cyclodextrin, oder Derivaten dieser Cyclodextrine, können auch in Präparaten zur Behandlung gynäkologischer Störungen und zur Substitutionstherapie eingesetzt werden. Wegen ihres günstigen Wirkungsprofils sind die erfindungsgemäßen Kombinationen besonders gut geeignet zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung,  
35 Wasserretention und Mastodynie. Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 1 bis 20 mg, berechnet als freies Gestagen.

Schließlich können die neuen Kombinationen auch als gestagene Komponente in den neuerdings bekannt gewordenen Zusammensetzungen für die weibliche Fertilitätskontrolle, die sich durch die zusätzliche Verwendung eines kompetitiven Progesteronantagonisten auszeichnen, zum Einsatz kommen (H.B. Croxatto und A.M. Salvatierra in Female Contraception and Male Fertility Regulation, ed. by Runnebaum, Rabe & Kiesel - Vol. 2, Advances in Gynecological and Obstetric Research Series, Parthenon Publishing Group - 1991, Seite 245).

Die Dosierung liegt im bereits angegebenen Bereich, die Formulierung kann wie bei konventionellen OC-Präparaten erfolgen. Die Applikation des zusätzlichen, kompetitiven Progesteronantagonisten kann dabei auch sequentiell vorgenommen werden.

Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Kombinationen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff, gegebenenfalls in Kombination mit einem Estrogen, mit den in der Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls Geschmackskorrigentien usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt.

Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage.

Für die transdermale Applikation sind insbesondere Matrix- oder Membranpflaster geeignet.

Die Kombinationen mit Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch kontinuierlich durch ein intrauterines Freisetzungssystem (IUD) appliziert werden; die Freisetzungsrate der aktiven Verbindung(en) wird dabei so gewählt, daß die täglich freigesetzte Dosis innerhalb der bereits angegebenen Dosierungsbereiche liegt.

Die Herstellung der Gestagene ist in der WO 96/20209 (Publikationsdatum 4. Juli 1996) ausführlich beschrieben.

Bevorzugt ist eine Kombination mit dem Gestagen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion.

### **Cyclodextrine:**

β - Cyclodextrin, γ - Cyclodextrin und Derivate dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine

erhalten werden, sind beschrieben in J. Pharm. Sci. 74 (1985) S. 987-990 oder Int. J. Pharm. 29 (1986) S. 73-82.

Mehr bevorzugt ist eine Kombination aus einem Gestagen und einem Cyclodextrin, wobei das Cyclodextrin ein  $\beta$ -Cyclodextrin ist.

Am meisten bevorzugt ist die Kombination aus dem Gestagen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und dem  $\beta$ -Cyclodextrin.

### Vorteile:

Werden Gestagene, insbesondere (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion mit Hilfsstoffen wie Lactose, Maisstärke, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Polyvidon, Hydroxypropylmethylcellulose, Dicalciumphosphat und Maltodextrin vermengt, so ist ein beschleunigter Abbau festzustellen. Hierbei handelt es sich um eine Acyloinumlagerung. Dabei entsteht eine Mischung aus zwei Paaren von Diastereomeren mit jeweils getauschten Positionen der Ketogruppe und der Hydroxylgruppe am C<sub>20</sub> und C<sub>21</sub> Atom. Von den vier möglichen Strukturen entspricht lediglich eine der zuvor genannten Substanz (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion.

So verringert sich bei einer Lagerung bei 25 °C (60% rel. Feuchte) über 3 Monate der Gehalt an nicht komplexiertem (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion auf unter 90% des Startwertes, wenn die Substanz (i) entweder mit den Hilfsstoffen Lactose, Maisstärke, modifizierte Maisstärke, Polyvidon 25,000 und Magnesiumstearat (ii) oder mit den Hilfsstoffen mit Mannitol, Hydroxypropylmethylcellulose und Magnesiumstearat tablettiert wird. Auch die Formulierungen mit den Hilfsstoffen (iii) direkttablettierbares Mannitol oder (iv) mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat oder (v) Glyceryltribehenat zeigen einen vergleichbaren Abbau der Substanz (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion.

Durch die erfindungsgemäße Kombination (Komplexierung des Gestagens mit  $\beta$ -Cyclodextrin) lassen sich Tabletten erhalten, die trotz Lagerung bei den kritischen Temperaturen einen Wirkstoffgehalt aufweisen, welcher nach 6-monatiger Lagerung bei 40°C, 75% relativer Feuchte im offenen Standglas noch über 90% des Startwertes bleibt.

### Weitere Ausführungsformen zu Cyclodextrin n

Vorteilhaft ist eine erfindungsgemäße Kombination, bei der das Cyclodextrin und das Gestagen

- 5        beim  $\beta$  - Cyclodextrin in einem Komplex 1 : n (Gestagen : Cyclodextrin,  $n \geq 1$ ) vorliegt, bevorzugt ist ein Verhältnis von 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin), und  
beim  $\gamma$  - Cyclodextrin ebenfalls in einem Komplex 1 : n ( $n \geq 1$ ) (Gestagen : Cyclodextrin) vorliegt, bevorzugt ist ein Verhältnis von 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin).
- 10    Neben der Stabilitätserhöhung läßt sich die Stöchiometrie der Komplexbildung ermitteln. Dabei ist offensichtlich, daß die Komplexbildung bei den Komplexen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und  $\gamma$  - Cyclodextrin im Verhältnis 1 : 1 bis 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin) stattfindet. Vorteilhaft ist ein Komplexierungsverhältnis von 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin).
- 15    Bei dem Komplex aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und  $\beta$  - Cyclodextrin liegt ein Verhältnis von 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin) vor.
- Derartige Komplexe weisen ein zum Teil niedrigeres Löslichkeitsprodukt als das Steroid allein auf. Somit können die Komplexe durch eine Fällungsreaktion (z.B.
- 20    Copräzipitation) dargestellt werden.

### Weitere Ausführungsformen als Arzneimittel

- Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Kombination als Arzneimittel. Die Wirkung der
- 25    Substanzen ist zuvor beschrieben (vgl. WO96/20209).

Mehr bevorzugt ist ein Arzneimittel oder ein pharmazeutisches Präparat, enthaltend einen erfindungsgemäße Kombination einschließlich pharmazeutischer Trägerstoffe und Hilfsstoffe.

- 30    Noch mehr bevorzugt ist ein Arzneimittel oder pharmazeutisches Präparat enthaltend eine erfindungsgemäße Kombination zur peroralen, oralen, parenteralen, transdermalen, pulmonalen, nasalen, rektalen, vaginalen oder intrauterinen Anwendung.

35

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von erfindungsgemäßen Kombinationen zusammen mit pharmakologischen Hilfs- und Trägerstoffen, die physiologisch verträglich sind, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden. Solche Hilfs- und Trägerstoffe sind in Remington's  
5 Pharmaceutical Science, 15<sup>th</sup> ed. Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania (1980) beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen zeigen die Wirkung in den zuvor genannten Test bei Konzentrationen von 0,1 bis 1000 ng/ml des Gestagens.

10 Für die therapeutische Wirkung ist die geeignete Dosis unterschiedlich und hängt beispielsweise von der verwendeten Kombinationen mit Gestagenen der allgemeinen Formel I, dem Wirt, der Art der Verabreichung und der Art und der Schwere der zu behandelnden Zustände ab. Im allgemeinen sind jedoch bei Tieren zufriedenstellende  
15 Resultate zu erwarten bei täglichen Dosen an Gestagen von 1 bis 3000 µg/kg Tierkörpergewicht. Bei größeren Säugetieren, beispielsweise Menschen, beträgt eine empfohlene tägliche Dosis an Gestagen 0,1 bis 200 mg. Bevorzugt sind Werte von 0,3 bis 60mg pro Tag, mehr bevorzugt 1 bis 20 mg pro Tag und am meisten bevorzugt 2 bis 10 mg pro Tag.

20 Die Erfindung liefert weiterhin

- (i) die Verwendung eines der erfindungsgemäßen Kombination zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von klimakterische Beschwerden;
- (ii) ein Verfahren zur Behandlung von klimakterische Beschwerden, welches Verfahren  
25 eine Verabreichung einer Kombinationsmenge gemäß der Erfindung umfaßt, wobei die Menge die Krankheit unterdrückt, und wobei die Kombinationsmenge einem Patienten gegeben wird, der ein solches Medikament benötigt;
- (iii) eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von klimakterische Beschwerden, welche Behandlung eine der erfindungsgemäßen Kombinationen  
30 und wenigstens einen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff umfaßt.

Die Erfindung liefert weiterhin

- (i) die Verwendung eines der erfindungsgemäßen Kombination zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie  
35 Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynie;

- (ii) ein Verfahren zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynie, welches Verfahren eine Verabreichung einer Kombinationsmenge gemäß der Erfindung umfaßt, wobei die Menge die Krankheit unterdrückt, und wobei die Kombinationsmenge einem Patienten gegeben wird, der ein solches Medikament benötigt;
- (iii) eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynie, welche Behandlung eine der erfindungsgemäßen Kombinationen und wenigstens einen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff umfaßt.

Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 1 bis 20 mg, berechnet als freies Gestagen.

#### **Weitere Ausführungsformen als orales Kontrazeptivum**

Die Erfindung umfaßt eine erfindungsgemäße Kombination für die Fertilitätskontrolle.

Aufgrund ihrer hohen gestagenen Wirksamkeit können die neuen Kombinationen mit Gestagenen der allgemeinen Formel (I) beispielsweise allein oder in Kombination mit Estrogenen in Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden. Aber auch alle anderen heutzutage für Gestagene bekannten Verwendungsmöglichkeiten stehen den neuen Verbindungen offen.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Kombination in Kontrazeptionspräparaten soll vorzugsweise 0,01 bis 2 mg pro Tag, berechnet als freies Gestagen betragen.

Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden in Kontrazeptionspräparaten vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabfolgt.

Als Estrogene kommen vorzugsweise synthetische Estrogene wie Ethinylestradiol, 14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol (WO 88/01275) oder 14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triol (WO 91/08219) in Betracht.

Das Estrogen wird in einer Menge verabfolgt, die der von 0,01 bis 0,05 mg Ethinylestradiol entspricht.

Schließlich können die neuen Kombinationen auch als gestagene Komponente in den neuerdings bekannt gewordenen Zusammensetzungen für die weibliche Fertilitätskontrolle, die sich durch die zusätzliche Verwendung eines kompetitiven Progesteronantagonisten auszeichnen, zum Einsatz kommen (H.B. Croxatto und A.M. Salvatierra in Female Contraception and Male Fertility Regulation, ed. by Runnebaum, Rabe & Kiesel - Vol. 2, Advances in Gynecological and Obstetric Research Series, Parthenon Publishing Group - 1991, Seite 245).

Die Dosierung liegt im bereits angegebenen Bereich, die Formulierung kann wie bei konventionellen OC-Präparaten erfolgen. Die Applikation des zusätzlichen, kompetitiven Progesteronantagonisten kann dabei auch sequentiell vorgenommen werden.

### Weitere Ausführungsformen als Stabilisierungsverfahren

Vorteilhaft ist ein Verfahren zur Stabilisierung eines Gestagens nach der Formel I unter Verwendung von einem  $\beta$  - Cyclodextrin oder  $\gamma$  - Cyclodextrin oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden. Der bevorzugte Komplex aus Gestagen und Cyclodextrin ist der Komplex aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und  $\beta$  - Cyclodextrin.

Bevorzugt ist ein Verfahren zum Komplexieren von einem Gestagen und von einem  $\beta$  - Cyclodextrin oder  $\gamma$  - Cyclodextrin unter Verreiben als Trockenmischung. Röntgenspektren des Pulvers, welches als Trockenmischung hergestellt wurde, zeigen, daß die Komplexierung partiell bereits vorliegt, jedoch noch nicht vollständig vollzogen worden ist. Diese Komplexierung bereits als Trockenmischung ist überraschend.

Mehr bevorzugt ist die Darstellung der Komplexe durch Fällungsreaktion, z.B. Copräzipitation, indem zu einer wässrigen Cyclodextrinlösung eine ethanolische Lösung des Gestagens zugetropft wird. Die durch Fällung hergestellten Komplexe aus Gestagenen und Cyclodextrin können vor der Formulierung zum Arzneimittel durch



geeignete Vermahlungstechniken, z.B. die der Luftstrahlvermahlung, auf die gewünschte Partikelgrößenverteilung gebracht werden.

5 Bevorzugt zur Herstellung der Formulierung ist eine Verkapselung oder Granulierung und anschließende Tablettierung.

Mehr bevorzugt ist ein Verfahren der Direkttablettierung des Komplexes aus einem Gestagen mit  $\beta$  - Cyclodextrin oder  $\gamma$  - Cyclodextrin unter Zugabe von pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen. Dabei wird auf Granulierungsschritte verzichtet. Ein Granulierungsschritt beinhaltet die Gefahr, daß der Cyclodextrin - Komplex zerstört  
10 würde, indem das Steroid aus dem Cyclodextrin - Wirt durch Hilfsstoffmoleküle als Gast verdrängt würde.

Es wurde daher eine Direkttablettierung unter Zugabe der Hilfsstoffe mikrokristalline Cellulose, Lactose, Croscarmellose-Na, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat durchgeführt.

## Beispiel

Die Komplexe aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und aus  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin wurden in folgender Weise hergestellt:

- 5 19 mmol des Cyclodextrins wurden in 610 ml 45°C warmem Wasser gelöst und innerhalb von 30 min 7,6 mmol ZK 187226, gelöst in 10 ml Ethanol zugetropft. Mit weiteren 5 ml Ethanol wurde nachgespült, auf Raumtemperatur abkühlen lassen, 24h bei RT gerührt, 2h im Eisbad (2 °C) gerührt und der Niederschlag über eine G2-Fritte abgesaugt. Der erhaltene Komplex wurde anschließend noch 2 mal mit je 50 ml  
10 Eiswasser und einmal mit eiskaltem Aceton gewaschen. Nach Trocknung im Exsikator über Phosphorpentoxid wurde der Komplex durch Karl-Fischer-Wasserbestimmung, HPLC, DSC und Röntgenpulverdiffraktometrie charakterisiert.

- Die Tatsache, daß selbst nach der vergleichend durchgeführten bloßen Verreibung  
15 eine deutliche Veränderung sowohl im Röntgenpulverspektrum als auch in der DSC beobachtet wird, deutet darauf hin, daß eine partielle, aber nicht vollständige Komplexierung bereits bei der Verreibung von (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion mit  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Cyclodextrin stattfindet.

- Aus den hergestellten Cyclodextrinkomplexen von (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion wurden nun nach Vermahlung der  
20 Komplexe Tabletten hergestellt. Für die Tablettierung ist von Bedeutung, daß sie als Direkttablettierung durchgeführt wird, ohne einen Granulierschritt. Ein solcher Granulierprozess würde nämlich die Gefahr beinhalten, daß die Cyclodextrinkomplexe zerstört werden, indem (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-  
25 4,9,15-triene-3,20-dion aus dem Cyclodextrin Wirt durch Hilfsstoffmoleküle als Gast verdrängt würde.

Es wurde daher eine Direkttablettierung unter Zugabe der Hilfsstoffe mikrokristalline Cellulose, Lactose, Croscarmellose-Na, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat durchgeführt.

- 30 Die hergestellten Tabletten sowie eine aus nicht komplexiertem Wirkstoff hergestellte Formulierung und die Komplexe aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin wurden zur Stabilitätsprüfung eingelagert und der Gehalt an (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion (bei den Tabletten bezogen auf den

Sollgehalt von 0,1mg Wirkstoff pro Tablette, bei den Komplexen als Massenprozent) nach 1,5 und 3-monatiger Lagerung bestimmt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1 bis 5 dargestellt.

Die aus den  $\beta$  - Cyclodextrin- und  $\gamma$  - Cyclodextrin - Clathraten zeigen im Vergleich zu den mit unkomplexiertem Wirkstoff hergestellten Tabletten eine deutlich verbesserte Stabilität. Das  $\beta$  - Cyclodextrin - Clathrat zeigt die beste Stabilisierung, ist in guter Qualität herstellbar und auch ökonomisch gegenüber  $\gamma$  - Cyclodextrin zu bevorzugen. Aufgrund der Ergebnisse der 3 Monats-Auslagerung ergibt sich für die mit dem Komplex aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und  $\beta$ -Cyclodextrin hergestellten Tabletten eine für eine Marktformulierung ausreichende Stabilität.

**Tabelle 1:  $\beta$  - Cyclodextrin - Clathrat Tabletten**

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	97.0% (1.0%)	-	-	-	-	-	-
1.5	97.4% (0.8%)	97.0% (0.6%)	96.7% (0.7%)	95.5% (1.8%)	93.5% (0.9%)	92.9% (0.7%)	89.7% (0.8%)
3	97.0% (0.8%)	97.1% (1.0%)	96.6% (0.7%)	95.2% (0.5%)	91.8% (1.0%)	92.6% (1.2%)	89.0% (1.7%)

**Tabelle 2:  $\gamma$ -CD-Clathrat Tabletten**

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	93.0% (8.3%)	-	-	-	-	-	-
1.5	97.9% (2.6%)	99.4% (2.5%)	98.8% (2.7%)	98.5% (3.6%)	95.1% (7.3%)	90.0% (4.7%)	85.1% (5.1%)
3	99.8% (4.2%)	96.5% (3.9%)	99.9% (5.7%)	97.9% (3.4%)	88.7% (3.0%)	77.1% (4.7%)	79.1% (1.6%)

5

**Tabelle 3: (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion Tabletten**

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	100.1% (0.8%)	-	-	-	-	-	-
1.5	nicht untersucht	90.6% (0.5%)	80.3% (0.3%)	26.6% (0.8%)	27.9% (1.1%)	0.3% (1.7%)	0.1% (14.3%)
3	101.2% (0.5%)	80.1% (0.6%)	63.9% (1.0%)	8.5% (5.2%)	14.1% (4.1%)	0.3% (68.0%)	0.1% (65.6%)

10

**Tabelle 4:** (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion -  $\beta$ -Cyclodextrin-Komplex Gehalt in %

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	12.5% (0.3%)	-	-	-	-	-	-
1.5	12.5% (0.7%)	nicht untersucht	12.5% (0.4%)	nicht untersucht	12.4% (0.9%)	nicht untersucht	12.3% (0.8%)
3	12.5% (0.5%)	nicht untersucht	12.5% (0.3%)	nicht untersucht	12.6% (0.3%)	nicht untersucht	12.3% (0.5%)

5

**Tabelle 5:** (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion -  $\gamma$ -Cyclodextrin-Komplex Gehalt in %

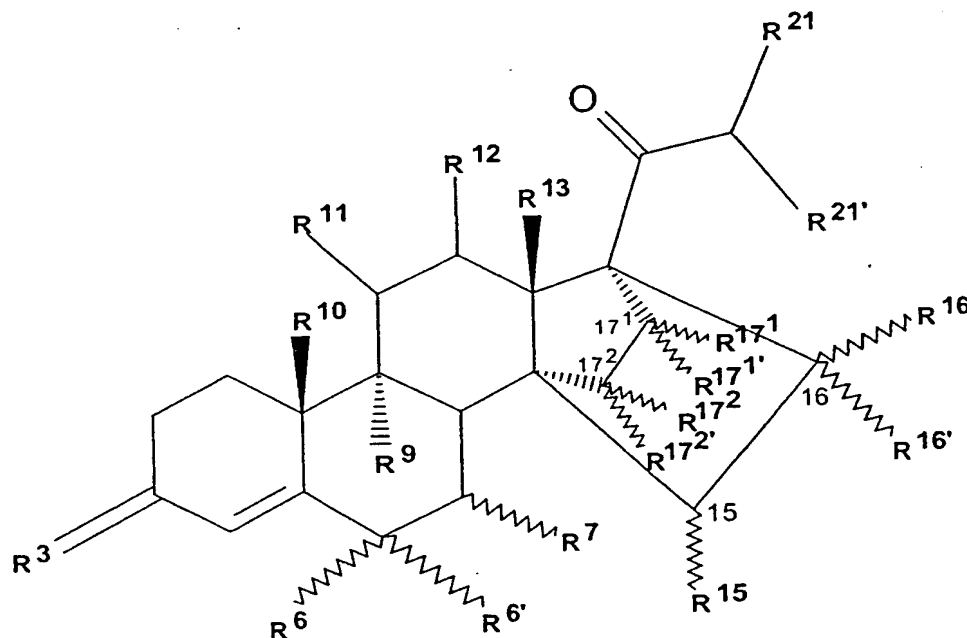
Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	13.6% (2.8%)	-	-	-	-	-	-
1.5	13.8% (1.2%)	nicht untersucht	13.7% (0.8%)	nicht untersucht	13.3% (0.5%)	nicht untersucht	12.0% (1.3%)
3	13.9% (2.5%)	nicht untersucht	13.5% (1.3%)	nicht untersucht	13.0% (0.5%)	nicht untersucht	10.0% (1.1%)

r.F. = relative Luftfeuchte, eingestellt in der Klimakammer

## Pat ntansprüche

1. Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem  $\beta$  - Cyclodextrin oder  $\gamma$  - Cyclodextrin oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder  
 5 Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden, wobei das Gestagen ein 14,17-C<sub>2</sub> - überbrücktes Steroid ist.

2. Kombination nach Anspruch 1, wobei die Gestagene zur Gruppe der Formel I zählen:

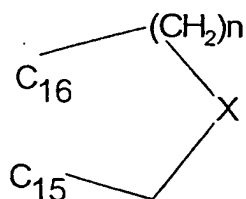


(I)

15 worin

R<sup>3</sup> für ein Sauerstoffatom, die Hydroxyiminogruppe oder zwei Wasserstoffatome,  
 R<sup>6</sup> für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständigen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, wobei dann R<sup>6'</sup> und R<sup>7</sup> Wasserstoffatome darstellen, oder aber

- R<sup>6'</sup> für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, wobei dann R<sup>6'</sup> und R<sup>7</sup> eine gemeinsame zusätzliche Bindung darstellen,
- R<sup>7</sup> für einen α- oder β-ständigen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, wobei dann R<sup>6</sup> und R<sup>6'</sup> Wasserstoffatome darstellen, oder aber
- R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gemeinsam für eine α- oder β-ständige Methylengruppe und R<sup>6'</sup> für ein Wasserstoffatom oder
- R<sup>6</sup> und R<sup>6'</sup> gemeinsam für eine Ethylen- oder Methylengruppe und R<sup>7</sup> für ein Wasserstoffatom,
- R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,
- R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,
- R<sup>13</sup> für eine Methyl- oder Ethylgruppe,
- R<sup>15</sup> für ein Wasserstoffatom oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest,
- R<sup>16</sup> und R<sup>16'</sup> unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest
- oder einen C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenylrest oder gemeinsam für eine C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylidengruppe
- R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> für eine gemeinsame Bindung sowie R<sup>16'</sup> für ein Wasserstoffatom oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest oder
- R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gemeinsam für einen Ring der Teilformel



- worin n = 1 und 2 und X eine Methylengruppe oder ein Sauerstoffatom bedeuten sowie R<sup>16'</sup> für ein Wasserstoffatom,
- R<sup>171</sup> für ein Wasserstoffatom oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest,
- R<sup>172</sup> für ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest oder einen C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenylrest
- R<sup>171'</sup> und R<sup>172'</sup> jeweils für ein Wasserstoffatom oder für eine gemeinsame Bindung,
- R<sup>21</sup> für ein Wasserstoffatom oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest,

R<sup>21'</sup> für ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest oder eine Hydroxygruppe stehen.

3. Kombination nach Anspruch 2, wobei das Gestagen ein (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion ist.
4. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Cyclodextrin ein  $\beta$ -Cyclodextrin ist.
5. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Cyclodextrin und das Gestagen  
beim  $\beta$  - Cyclodextrin in einem Komplex 1 : n (Gestagen : Cyclodextrin,  $n \geq 1$ ) vorliegt, und  
beim  $\gamma$  - Cyclodextrin in einem Komplex 1 : n ( $n \geq 1$ ) (Gestagen : Cyclodextrin) vorliegt.
6. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche als Arzneimittel.
7. Kombination nach Anspruch 6 als stabile orale Formulierung.
8. Kombination nach Anspruch 6 oder 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden.
9. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche 1 bis 5 für die Fertilitätskontrolle.
10. Arzneimittel oder pharmazeutisches Präparat enthaltend eine Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche mit pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen und Trägerstoffen.
11. Arzneimittel oder pharmazeutisches Präparat enthaltend eine Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche zur peroralen, oralen, parenteralen, transdermalen, pulmonalen, nasalen, rektalen, vaginalen oder intrauterinen Anwendung.



12. Verwendung einer Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynie.
- 5 13. Verfahren zur Fertilitätskontrolle unter Verabreichung einer Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 9.
14. Verfahren zur Stabilisierung eines Gestagens nach der Formel I gemäß Anspruch 2 unter Verwendung von einem  $\beta$  - Cyclodextrin oder  $\gamma$  - Cyclodextrin oder  
10 Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden.
15. Verfahren zum Komplexieren von einem Gestagen nach einem der Ansprüche 1 und 2 und von einem  $\beta$  - Cyclodextrin oder  $\gamma$  - Cyclodextrin unter Verreiben als  
15 Trockenmischung oder durch Fällungsreaktion, vorzugsweise Copräzipitation.
16. Verfahren der Direkttablettierung von einem Gestagenkomplex nach einem der Ansprüche 1 und 2 mit einem  $\beta$  - Cyclodextrin oder  $\gamma$  - Cyclodextrin unter Zugabe von pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 99/07711

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K47/48 A61K31/57

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96 20209 A (SCHERING AG) 4 July 1996 (1996-07-04) cited in the application page 90, line 6; claim 10	1-16
Y	EP 0 349 091 A (HERMENS WALTER ADRIANUS JOSEPH ; MERKUS FRANCISCUS WILHELMUS HE (NL) 3 January 1990 (1990-01-03) abstract claims 1-3	1-16
A	EP 0 477 107 A (BESINS ISCOVESCO SA) 25 March 1992 (1992-03-25) abstract	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 March 2000

Date of mailing of the international search report

28/03/2000

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, T.x. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gonzalez Ramon, N

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. Application No

PCT/EP 99/07711

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 383 992 A (LIPARI JOHN M) 17 May 1983 (1983-05-17) abstract column 4, line 58 -column 5, line 5; claims 1,2 ---	1-16
Y	WO 96 02277 A (SCHERING AG ;TACK JOHANNES (DE); BACKENSFELD THOMAS (DE)) 1 February 1996 (1996-02-01) page 2; claim 1 ---	1-16
A	WO 90 01320 A (AMERICAN MAIZE PROD CO) 22 February 1990 (1990-02-22) claims 1,2; example 8 -----	1-16

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07711

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9620209	A	04-07-1996	DE 4447401 A	04-07-1996
			AU 692346 B	04-06-1998
			AU 4433896 A	19-07-1996
			BG 101554 A	30-09-1998
			CA 2208605 A	04-07-1996
			CN 1171115 A	21-01-1998
			CZ 9701954 A	18-03-1998
			EP 0799238 A	08-10-1997
			FI 972624 A	18-06-1997
			JP 10511379 T	04-11-1998
			LT 97106 A,B	27-10-1997
			LV 11954 A	20-01-1998
			LV 11954 B	20-06-1998
			NO 972927 A	22-08-1997
			NZ 298770 A	28-10-1999
			PL 320799 A	27-10-1997
			SI 9520137 A	28-02-1998
			SK 78897 A	10-12-1997
			US 5973172 A	26-10-1999
			US 5827842 A	27-10-1998
			ZA 9510923 A	04-07-1996
EP 0349091	A	03-01-1990	NL 8801670 A	01-02-1990
			US 5089482 A	18-02-1992
EP 0477107	A	25-03-1992	FR 2667070 A	27-03-1992
			AT 161732 T	15-01-1998
			DE 69128584 D	12-02-1998
			DE 69128584 T	30-07-1998
			WO 9204917 A	02-04-1992
US 4383992	A	17-05-1983	NONE	
WO 9602277	A	01-02-1996	DE 4426709 A	25-01-1996
			CA 2194979 A	01-02-1996
			EP 0771217 A	07-05-1997
			JP 10502912 T	17-03-1998
			US 5798338 A	25-08-1998
WO 9001320	A	22-02-1990	EP 0381747 A	16-08-1990
			HU 51287 A,B	28-04-1990
			JP 1922814 C	07-04-1995
			JP 2167228 A	27-06-1990
			JP 6043314 B	08-06-1994
			US 5376641 A	27-12-1994
			US 5229370 A	20-07-1993

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07711

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K47/48 A61K31/57

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 96 20209 A (SCHERING AG) 4. Juli 1996 (1996-07-04) in der Anmeldung erwähnt Seite 90, Zeile 6; Anspruch 10 ---	1-16
Y	EP 0 349 091 A (HERMENS WALTER ADRIANUS JOSEPH ;MERKUS FRANCISCUS WILHELMUS HE (NL) 3. Januar 1990 (1990-01-03) Zusammenfassung Ansprüche 1-3 ---	1-16
A	EP 0 477 107 A (BESINS ISCOVESCO SA) 25. März 1992 (1992-03-25) Zusammenfassung --- -/--	1-16



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. März 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28/03/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gonzalez Ramon, N

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter.ionales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07711

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 383 992 A (LIPARI JOHN M) 17. Mai 1983 (1983-05-17) Zusammenfassung Spalte 4, Zeile 58 -Spalte 5, Zeile 5; Ansprüche 1,2 ---	1-16
Y	WO 96 02277 A (SCHERING AG ;TACK JOHANNES (DE); BACKENSFELD THOMAS (DE)) 1. Februar 1996 (1996-02-01) Seite 2; Anspruch 1 ---	1-16
A	WO 90 01320 A (AMERICAN MAIZE PROD CO) 22. Februar 1990 (1990-02-22) Ansprüche 1,2; Beispiel 8 -----	1-16

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. .nales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07711

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9620209 A	04-07-1996	DE 4447401 A	04-07-1996
		AU 692346 B	04-06-1998
		AU 4433896 A	19-07-1996
		BG 101554 A	30-09-1998
		CA 2208605 A	04-07-1996
		CN 1171115 A	21-01-1998
		CZ 9701954 A	18-03-1998
		EP 0799238 A	08-10-1997
		FI 972624 A	18-06-1997
		JP 10511379 T	04-11-1998
		LT 97106 A,B	27-10-1997
		LV 11954 A	20-01-1998
		LV 11954 B	20-06-1998
		NO 972927 A	22-08-1997
		NZ 298770 A	28-10-1999
		PL 320799 A	27-10-1997
		SI 9520137 A	28-02-1998
		SK 78897 A	10-12-1997
		US 5973172 A	26-10-1999
		US 5827842 A	27-10-1998
		ZA 9510923 A	04-07-1996
EP 0349091 A	03-01-1990	NL 8801670 A	01-02-1990
		US 5089482 A	18-02-1992
EP 0477107 A	25-03-1992	FR 2667070 A	27-03-1992
		AT 161732 T	15-01-1998
		DE 69128584 D	12-02-1998
		DE 69128584 T	30-07-1998
		WO 9204917 A	02-04-1992
US 4383992 A	17-05-1983	KEINE	
WO 9602277 A	01-02-1996	DE 4426709 A	25-01-1996
		CA 2194979 A	01-02-1996
		EP 0771217 A	07-05-1997
		JP 10502912 T	17-03-1998
		US 5798338 A	25-08-1998
WO 9001320 A	22-02-1990	EP 0381747 A	16-08-1990
		HU 51287 A,B	28-04-1990
		JP 1922814 C	07-04-1995
		JP 2167228 A	27-06-1990
		JP 6043314 B	08-06-1994
		US 5376641 A	27-12-1994
		US 5229370 A	20-07-1993

